U N I V E R S I T E D E R E I M S

F A C U L T E D E M E D E C I N E

Etablissement public à caractère scientifique et culturel

ANNEE 1971 N° 30

T H E S E

DOCTORAT EN MEDECINE

(diplôme d'Etat)

Par

Marc LEPERRE

Ancien Externe des Hôpitaux de REIMS
Né le 16 mars 1939 à TEMPLEUVE (59)

Présentée et soutenue publiquement le 24 JUIN 1971

CECITE REVELATRICE D'UN ACCIDENT AIGU HEMORRAGIQUE DE TUMEUR HYPOPHYSAIRE

Président : M. Pierre QUEREUX, Professeur

UNIVERSITE DE REIMS
FACULTE DE MEDECINE

Etablissement public à caractère scientifique et culturel

ANNEE 1971 N° 30

THESE

DE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

MARC LEPERRE

Ancien Externe des Hôpitaux de Reims

Né le 16 Mars 1939 à TEMPLEUVE (59)

Présentée et soutenue publiquement le 24 JUIN 1971

CECITE REVELATRICE D'UN ACCIDENT AIGU HEMORRAGIQUE DE TUMEUR HYPOPHYSAIRE

Président : M. Pierre QUEREUX, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE DE REIMS

FACULTE DE MEDECINE

Etablissement public à caractère scientifique et culturel

Directeur honoraire de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie de REIMS..... M. R. FRANQUET

Doyen honoraire de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Reims..... MM H. EZES
L. VILDE

Professeurs honoraires..... MM. A. JACQUINET
M. LEULIER
R. LEFEVRE

Doyen, Président de l'E.P.C.S.C., Directeur de l'U.E.R. : H. GEOFFROY

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	
J. BASTIEN.....	Clinique chirurgicale
J. BOREL.....	Biochimie médicale
H. CHOISY.....	Pharmacologie
G. DROPSY.....	Bactério-Viro-Immunologie
J.M. DUBOIS DE MONTREYNAUD.....	Pathologie expérimentale
H. EZES.....	Clinique obstétricale
M. FANDRE.....	Clinique de Pédiatrie et de puériculture
H. GEOFFROY.....	Pathologie Médicale
P. QUEREUX.....	Anatomie
J. RIVES.....	Pathologie chirurgicale
J. VALEYRE.....	Biophysique médicale
L. VILDE.....	Clinique Médicale
D. ZAGURY.....	Histologie - Embryologie

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PROFESSEURS TITULAIRES A TITRE PERSONNEL

MM.

T. CAULET.....	Anatomie Pathologique
R. NATAF.....	Ophtalmologie

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

G. BOFFA.....	Biochimie médicale
P. GAUGE.....	Physiologie
Y. GERARD.....	Chirurgie générale
G. PETIT MAIRE.....	Hygiène, médecine préventive et médecine du travail
J. RISTELHUEBER.....	Thérapeutique

PROFESSEURS CHARGES DE COURS A TITRE PERMANENT

MM.

M. JACQUET.....	Anatomie pathologique
R. LARDENNOIS.....	Pathologie chirurgicale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.

J.J. ADNET.....	Anatomie pathologique
A. BAJOLET.....	Cardiologie
J. BOY.....	Hématologie
A. CATTAN.....	Cancérologie
R. COFFIN.....	Pédiatrie
P. COUDOUX.....	Médecine Générale
G. DELTOUR.....	Biophysique
J. DEVILLE.....	Médecine interne
M. DUFOUR.....	Médecine générale
J. GOUGEON.....	Médecine générale

F. GUYOT.....	Neuro-chirurgie
M. HARDEL.....	Cardiologie
S. KOCHMANN.....	Pneumo-phtisiologie
M. LEUTENEGGER.....	Médecine générale
J. MORICE.....	Neuro-psychiatrie
H. NICAISE.....	Chirurgie générale
S. PAROT.....	Physiologie
G. PASCALIS.....	Neuro-psychiatrie
F. PENNAFORTE.....	Pédiatrie
M. RANDOUX.....	Chimie biologique
Melle J. RENDOING.....	Anesthésiologie
M. SEGAL.....	Electroradiologie
P. WAHL.....	Gynécologie & Obstétrique
P. ZEITOUN.....	Histologie - Embryologie

Secrétaire.....	M. R. DOHAIN
Bibliothécaire.....	Mme J. PITHOIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542728_0013

A Monsieur le Professeur Pierre QUEREUX

Professeur Titulaire de la Chaire d'Anatomie
à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Reims

Gynécologue de l'Institut Jean Godinot

Chevalier des Palmes Académiques

Chevalier dans l'Ordre National du Mérite

Qui nous a fait le grand honneur
de présider notre jury de thèse.

Nous le prions d'accepter nos
très respectueux remerciements.

A Monsieur le Docteur Pierre GERMAIN

Médecin des Hôpitaux
Chef de Service au Centre Hospitalier Universitaire
de Reims

Qui après nous avoir accueilli dans son service, a inspiré et guidé la rédaction de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notr sincère reconnaissance et notre res pectueux dévouement.

A nos Juges

- Monsieur le Professeur T. CAULET
  Professeur d'Anatomie Pathologique

- Monsieur le Professeur Agrégé J.F. GUYOT
  Maître de Conférences Agrégé en Neuro-Chirurgie

- Monsieur le Professeur Agrégé J. DEVILLE
  Maître de Conférences Agrégé en Médecine Interne

Qu'ils reçoivent ici l'expression
de notre reconnaissance pour avoir
accepté de juger cette thèse.

A mes Parents

En témoignage de toute mon affecti
et de ma reconnaissance.

A mon Epouse

Qui pour sa compréhension et son
affection m'a toujours été d'une aid
précieuse.

A mes Enfants et à toute ma famille

A Madame J. PITHOIS

A Mademoiselle LE CORRE

Bibliothécaires

Qui nous ont aidé dans nos recherches bibliographiques.

A Monsieur Denis GERMAIN

Laboratoire de Photologie
du Centre Hospitalier Universitaire de Reims

Qui nous a permis de réaliser les documents iconographiques de ce travail.

Avec nos remerciements.

A tous mes Amis

A mes Collègues

En témoignage de mon amitié.

A nos Maîtres du CHU de Reims

- Monsieur le Professeur Agrégé SEGAL
  Maître de Conférences Agrégé d'Electro-Radiologie

- Monsieur le Professeur CAULET
  Professeur d'Anatomie Pathologique

- Monsieur le Professeur Agrégé CATTAN
  Maître de Conférences Agrégé en Cancérologie

- Monsieur le Docteur GERMAIN

- Monsieur le Docteur GIRARD

Qu'ils trouvent ici l'expression de
notre sincère reconnaissance.

A nos Professeurs de la Faculté Mixte de Médecine
et de Pharmacie de Reims

En témoignage de notre gratitude.

Par délibération en date du 9 février 1968, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

Vu, le Président de thèse :

Professeur P. QUEREUX.

Vu et permis d'imprimer,

Le Doyen

Président de l'E.P.C.S.C.

Professeur H. GEOFFROY.

CECITE REVELATRICE D'UN ACCIDENT AIGU HEMORRAGIQUE

DE TUMEUR HYPOPHYSAIRE

LES FORMES AIGUES HEMORRAGIQUES

DES ADENOMES HYPOPHYSAIRES

ETUDE D'UNE OBSERVATION ET REVUE DE LA LITTERATURE

-:-:-:-:-:-

INTRODUCTION

-:-:-:-

Les modalités d'expression des adénomes de l'hypophyse sont multiples.

Dans la majorité des cas, l'adénome évolue sur un mode chronique, se manifestant par une symptomatologie tumorale d'évolution lentement progressive, plus ou moins associée à une symptomatologie endocrinienne clinique et biologique.

Il peut également s'exprimer sur un mode aigu, soit comme évolution accélérée d'un processus tumoral antérieurement reconnu, soit plus rarement comme première manifestation clinique apparente.

L'étude de ces formes aiguës hémorragiques revêt un double intérêt:

- Au plan thérapeutique : seul un diagnostic rapide et précis, permettant de confier sans attendre ces malades au neurochirurgien, peut éviter une évolution souvent fatale spontanément ; il apparaît également que la précocité de l'intervention est déterminente quant à la rétrocession des troubles oculaires et en particulier de la cécité.

- Au plan étiologique : parmi les différents facteurs déclenchants que nous aurons à envisager, les traitements par les oestrogènes méritent de retenir l'attention car ils peuvent engager directement la responsabilité du médecin. Nous verrons en particulier à quel point il peut être lourd de conséquence d'instituer un traitement oestrogénique chez une femme présentant une aménorrhée avant d'avoir éliminé formellement un adénome hypophysaire.

HISTORIQUE

-:-:-:-:-

Les formes hémorragiques des adénomes de l'hypophyse ont été reconnues depuis longtemps. BLEIBTREU (6), en 1905 signale le premier la possibilité de telles évolutions en découvrant, à l'autopsie d'un acromégale, une hémorragie intrapituitaire.

KUX en 1931 (40), DINGLEY en 1932 (19), VOSS en 1938 (80), COXON en 1943 (12), trouvent à l'autopsie de sujets porteurs d'adénomes chromophobes ou éosinophiles, décédés subitement, une hémorragie récente comprimant les sinus caverneux, et le plancher du IIIe ventricule.

Puis des séries plus importantes sont rapportées par DOTT (20), BAILEY, CUSHING et HENDERSON.

Les observations de DOTT (20), BAILEY, CUSHING en 1925, SOSMAN en 1939 (74), OBRADOR (57) et URQUIZAT en 1950, mettent en cause la radiothérapie hypophysaire dans la survenue de tels accidents.

En 1958, A. UHLEIN (77) s'intéresse uniquement aux formes aiguës.

Le rôle déclenchant des œstrogènes apparaît dans les observations de R. BOURG, 1940 (7), MASHIO, 1954 (51), J. COUSTERE, 1958 (11), J.B. TAVERNIER, 1958 (75), M. DAVID, 1969 (14).

GUIOT G. en 1958 (27) étudie ces formes aiguës dans son rapport sur les adénomes hypophysaires, à la neuvième Société de Neurologie de Langue Française. A ce même congrès, TAVERNIER (75) communique deux observations intéressantes.

OBSERVATION CLINIQUE

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

OBSERVATION

(Service de Médecine III - Dr GERMAIN)

Monsieur N..., âgé de 67 ans, constate le 24.8.1969 au réveil qu'il est aveugle.

Dix jours plus tôt, il a ressenti au niveau des membres supérieur et inférieur gauches, des paresthésies à type de fourmillements, sans aucun trouble moteur. Habituellement non hypertendu, sa pression artérielle est ce jour là à 21-12. Son médecin traitant prescrit des hypotenseurs pendant quelques jours et la poussée hypertensive régresse.

Les antécédents pathologiques sont pauvres, mais orientent néanmoins vers le système vasculaire : neuf ans auparavant il a présenté des signes d'insuffisance coronaire avec angor d'effort.

A son entrée dans le service, le 25 août, on constate des signes oculaires graves qui, pratiquement, constituent l'essentiel de la symptomatologie (Fig. 1 - 2 - 3).

- Examen oculaire

- Oeil droit : diminution considérable de l'acuité visuelle ; le malade compte difficilement les doigts à 0, 50 m. Paralysie du moteur oculaire commun avec ptosis de la paupière et déviation latérale externe du globe oculaire. Le réflexe consensuel est présent. Le réflexe pupillaire est diminué d'amplitude et très lent.

- Oeil gauche : l'acuité visuelle est nulle. Il n'y a pas de paralysie évidente de la musculature extrinsèque. Le réflexe pupillaire est aboli.

L'examen neurologique est par ailleurs normal : il n'y a pas d'atteinte des autres paires crâniennes, en particulier les 4e, 5e et 6e paires sont indemnes. Il n'existe aucun syndrome pyramidal, les réflexes cutanés plantaires sont en flexion. La conscience du malade est normale.

Le reste de l'examen clinique nous apprend peu de choses : l'auscultation cardiaque est normale. A l'ECG le rythme est sinusal ; on note seulement un bloc de branche droit incomplet. La pression artérielle est à 15-8, le pouls est à 80 par minute. La température oscille entre 38° et 38°4.

Devant cette atteinte isolée de l'appareil oculaire, portant à la fois sur la motricité extrinsèque et la vision des deux côtés, on évoque soit une atteinte organique de la région hypophysaire avec lésion du chiasma optique, soit une suffusion sanguine à l'intérieur des sinus caverneux secondaire à l'accès hypertensif.

La radiographie du crâne, pratiquée d'urgence ainsi que les tomographies de profil confirment l'augmentation importante des dimensions de la selle turcique, avec érosion marquée des apophyses clinoïdes, destruction de la lame quadrilatère et érosion de la paroi antérieure de la selle (Fig. 7). De face on retrouve les mêmes signes de destruction ainsi que l'existence de calcifications vasculaires correspondant aux carotides internes.

Au plan biologique, la numération formule sanguine est normale, la vitesse de sédimentation modérément accélérée à 27 à la première heure. Urée : 0,48 g/l, glycémie : 1 g/l. Le bilan lipidique est pathologique :

- Lipides totaux : 10,1 g/l (n : 5,5 à 6,5 g/l).
- Test de Burstein : 50 U.V. (n : 35 à 40 U.V.).
- Triglycérides : 1,80 g/l (n : $\leq$ 1,40 g/l).
- Cholestérol : 3,84 g/l.

On note également une discrète atteinte hépatique biologique avec un test de Mac Lagan à 25 unités (n : 2 à 10 u.) et taux de prothrombine spontanément à 50 %. La réaction de Bordet-Wassemann est négative.

L'évolution spontanée est, les jours suivants, plutôt favorable :

- Le 27 Août :

- Oeil droit : La paralysie du III régresse légèrement, surtout au niveau du releveur, le ptosis est moins accusé. L'acuité visuelle serait subjectivement améliorée, mais le malade ne peut toujours pas compter les doigts à 0, 50 m. Le champ visuel n'est pas explorable.

- Oeil gauche : L'abolition du réflexe photomoteur persiste. Il existe une atteinte discrète du moteur oculaire commun, non constatée l'avant veille, en particulier dans le territoire du droit interne. la cécité est toujours totale.

- Le 30 Août :

- Oeil droit : La paralysie du III diminue, en particulier le ptosis. L'acuité visuelle paraît un peu meilleure.

- Oeil gauche : Le malade distingue la silhouette de ses doigts. L'atteinte du III a régressé.

- Le 2 septembre, au neuvième jour de la maladie, l'amélioration se poursuit avec récupération importante de la motricité oculaire (Fig. 4). L'acuité visuelle de l'oeil droit passe de 1/50e à 1/10e, celle de l'oeil gauche de 0 à 1/100e.

Depuis son admission, le malade est au repos absolu au lit. Il reçoit des perfusions de sérum glucosé, de la novocaïne, de la Dicynone, Solurutine et Vitamine K1.

Au total, chez ce malade de 67 ans, au système vasculaire athéromateux, l'hypothèse d'un accident subit, compliquant une tumeur hypophysaire latente paraît probable.

Le faciès du malade prête d'ailleurs à discussion : sa pâleur, la finesse de ses cheveux blonds, un certain degré d'apathie pourraient en effet en imposer pour un faciès hypopituitarien. Cependant, l'interrogatoire de Monsieur N... nous apprend que, Lorrain d'origine, il a toujours eu depuis l'enfance, de même que sa mère et ses frères et soeurs, une certaine pâleur de téguments avec des cheveux très pâles et fins. Son dernier enfant a été conçu alors qu'il avait 46 ans. Il ne signale pas d'impuissance notable et ne présente aucune anomalie génitale externe. Il s'exprime admirablement, conserve une activité intellectuelle très vive et la baisse de son acuité visuelle le préoccupe d'autant plus pour l'avenir qu'il est un lecteur assidu.

Cependant, le premier bilan hormonal révèle un taux de stéroïdes urinaires bas :

- 17 Cétostéroïdes : 3,8 mg/24 heures,
- 17 Hydroxystéroïdes : 1 mg/24 heures.

Le bilan radiologique est complété d'une encéphalographie gazeuse fractionnée (Fig. 5, 5 bis et 6) et d'une artériographie carotidienne bilatérale (Fig. 8, 9 et 10), lesquelles permettent de cerner de façon très précise les contours de la loge pituitaire.

Ce bilan clinique, biologique et radiologique conduit donc, malgré une évolution favorable à l'intervention chirurgicale.

Compte-Rendu opératoire : Dr GUYOT

Anesthésie générale. Volet frontal droit. Après incision de la dure-mère, le cerveau apparaît, tendu et non atrophique malgré l'âge. Après recli-

nement du cortex sous-frontal, on voit d'abord le nerf optique droit : il est étalé et presque cassé à son entrée dans le canal optique, par la tumeur sous-jacente ; il semble très laminé et détérioré par la compression ; il est plus gris que blanc. La capsule est un peu hémorragique, sans plus. Le diaphragme sellaire bombe comme prévu de façon très symétrique. A l'intérieur de la selle turcique on trouve un magma très liquide fait d'un mélange de débris tumoraux et de sang lysé noirâtre, qu'on évacue aisément par aspiration. Le nerf optique droit semble bien décomprimé, n'est plus coudé à son entrée dans le canal optique, mais il reste un sillon à ce niveau et sa coloration grisâtre persiste identique. Le nerf optique gauche est vu en fuite, par sa tranche, et semble également bien toléré. L'affaissement du diaphragme sellaire est correct car la capsule n'est plus épaisse. Il n'y a pas de problème d'hémostase intra-cavitaire, car il existe probablement une thrombose des vaisseaux hypophysaires. Le cerveau ne s'est pas affaissé comme il est habituel à cet âge.

Le contenu de la selle est à la fois nécrotique et hémorragique. L'examen histologique confirme qu'il s'agit d'un adénome chromophobe avec plages de nécrose tissulaire importante ; de nombreuses cellules sont oedématiées et les vaisseaux péri-tumoraux sont congestifs. Il n'existe aucun signe de malignité.

Les suites opératoires sont bonnes ; on instaure un traitement substitutif par la Thyroxine et l'Androtardyl. La corticothérapie est injustifiée compte-tenu de l'absence de chute tensionnelle.

Au neuvième jour de l'intervention on contrôle l'appareil oculaire :

- Oeil droit : la mobilité du globe est subnormale. L'acuité visuelle est de 1/10e.

- Oeil gauche : la mobilité du globe est normale. L'acuité visuelle est de 1/10e.

Au fond d'oeil, les papilles sont légèrement décolorées, mais non atrophiques.

L'étude du champ visuel est pratiquée le 26. 9. 1969 :

- Oeil droit : abolition de la moitié temporale et du quadrant nasal inférieur. Dans le quadrant supérieur où la récupération s'est produite, les limites périphériques ne dépassent pas 40°.

- Oeil gauche : abolition totale des deux quadrants inférieurs. Dans le quadrant temporal supérieur, la limite atteint 70°. Dans le quadrant nasal supérieur, la limite atteint 50°.

Les paralysies oculo-motrices ont rétrocédé presque totalement.

Alors que la pression artérielle paraissait stable, le malade présente brusquement, à la suite d'une nuit d'insomnie, une poussée tensionnelle à 25-13. Un traitement bref de sédatifs et d'Hydergine ramène la pression artérielle aux chiffres antérieurs, (14 à 15 pour la maxima). (Fig. 13).

Le bilan hormonal post-opératoire montre un déficit global de toutes les fonctions endocriniennes :

- Métabolisme basal : - 30 %.
- 17 Cétostéroïdes : 1, 5 mg par 24 heures.
- 17 Hydroxystéroïdes : 2, 7 mg par 24 heures.
- Taux des FSH : 3 U. S. par 24 heures.
- Cholestérol : 2, 15 g par litre.

Monsieur N... quitte le service le 5 octobre, soit six semaines après l'accident initial, dans un état excellent qui se maintient un mois plus tard. Le malade a été revu par son médecin traitant en mai 1971. A

cette date, la pression artérielle est à 14-8. L'étude du champ visuel n'a pu être pratiquée. Les paralysies oculo-motrices avaient totalement rétrocédé. Un bilan biologique pratiqué à cette époque avait montré :

- Urée : 0,40 g par litre,
- Glycémie : 0,92 g par litre,
- Cholestérol : 2,82 g par litre.

Monsieur N... mène actuellement une vie sans problème.

Le cas de Monsieur N... a fait l'objet d'une publication dans l'ARERS (Annales de Médecine, février 1971, tome 8, n° 1, 25-29).

En conclusion : Adénome chromophobe de l'hypophyse, muet cliniquement et révélé par une cécité subite. La poussée hypertensive survenue dix jours plus tôt, jointe au terrain athéromateux est la seule hypothèse étiologique que nous avons retenue.

ETUDE CLINIQUE DES FORMES AIGUES HEMORRAGIQUES DES ADENOMES HYPOPHYSAIRES

-:-:-:-:-

INTRODUCTION

Le développement d'une hémorragie au sein d'un adénome hypophysaire n'est pas une éventualité exceptionnelle. DAVID (14), sur un total de 92 adénomes note 13 fois une hémorragie intratumorale, soit 14 %. Leur symptomatologie clinique permet d'individualiser des formes chroniques et des formes aiguës.

- Les formes chroniques sont les plus fréquentes (10 cas sur 13 dans la série de DAVID (14)). L'hémorragie intratumorale peut être totalement latente, découverte au cours d'une autopsie (BLEIBTREU (6)), ou au cours d'une intervention chirurgicale pour adénome banal. Ailleurs, cette hémorragie se traduit par une modification des troubles préexistants :

  . Aggravation des troubles visuels,
  . Episodes céphaliques soudains,
  . Somnolence, comme dans l'observation de [illegible],
  . Modification du tableau endocrinien chez des sujets porteurs d'adénomes connus : apparition d'une insuffisance surrénale (LIST (43)), d'une aménorrhée (POUYANNE (61)).

- Les formes aiguës, plus rares (3 cas sur 13 dans la série de DAVID (14)), s'individualisent par un accident brutal comme un syndrome chiasmatique aigu, ou un coma avec troubles végétatifs et peuvent mettre rapidement en jeu la vie du malade.

Il s'agit d'une distinction purement clinique, ne préjugeant en aucun cas de la nature histologique de l'adénome ou de son retentissement endocrinien. Seules ces formes aiguës retiendront notre attention.

ETUDE CLINIQUE DES FORMES AIGUES HEMORRAGIQUES DES ADENOMES HYPOPHYSAIRES

Comme nous l'avons déjà souligné, la fréquence de ces formes est faible, et le nombre des cas publiés à ce jour est d'environ cent.

De la lecture des observations de la littérature, il apparaît que l'on peut individualiser trois grandes formes cliniques :

- Les formes oculaires,
- Les formes avec hémorragie méningée,
- Les formes neurologique.

I - LES FORMES OCULAIRES

Elles sont de loin les plus fréquentes et réalisent deux tableaux plus ou moins intriqués : le syndrome chiasmatique aigu et les paralysies oculomotrices.

a - Le syndrome chiasmatique aigu :

Le syndrome chiasmatique aigu est dû à l'augmentation de volume brutale et rapide de l'adénome hypophysaire par suite de l'hémorragie intra-tumorale. Cette augmentation de volume soudaine enfraîne d'emblée une compression importante du chiasma optique. C'est "l'apoplexie hypophysaire" des auteurs anglo-saxons. Cette compression se traduit par l'installation, ou l'aggravation, soudaine et rapide, variant de quelques heures à quelques jours d'une baisse de l'acuité visuelle, d'une hémianopsie bitemporale et parfois même d'une amaurose.

- Dans un assez grand nombre d'observations, ce syndrome chiasmatique est révélateur d'un adénome jusque là latent : notre observation personnelle en fournit un exemple parfait.

- Parfois, cet accident aigu survient chez des sujets présentants des symptomes endocriniens frustres ; il s'agit souvent d'une aménorrhée, d'une ménopause précoce, comme dans les observations de MARTIN-GAUBAIN (50) ou de DAVID (14), observation III.

- Enfin, un syndrome chiasmatique connu peut s'aggraver brutalement par suite d'une hémorragie intratumorale (BOURG (7)), (BROUGHAM (8)), (ROTTGEN (67)), (SHENKIN (73)).

Ce syndrome chiasmatique aigu est rarement isolé et il est souvent associé à des paralysies oculomotrices, quelques fois à une hémorragie méningée ou encore à des troubles neurovégétatifs.

Insistons encore sur la brutalité d'apparition de ces signes oculaires ; ils doivent évoquer immédiatement le diagnostic, à fortiori si l'adénome est déjà connu, et entraîner une décision opératoire rapide ; en effet, comme toute formation nerveuse, les nerfs optiques ne souffrent pas l'ischémie prolongée provoquée par leur compression brutale.

b - Les paralysies oculomotrices :

L'atteinte des nerfs moteurs de l'oeil dans leur traversée des sinus caverneux peut relever de deux processus bien distincts :

- Parfois, et ces cas ne font pas partie de notre étude, il s'agit d'une invasion du sinus caverneux par la tumeur elle-même, laquelle peut comprimer simultanément d'autres formations nerveuses. Ces formes sont au dessus de toute ressource chirurgicale.

- Dans le cas d'accident aigu, l'augmentation brutale de la pression intra-sellaire par l'hémorragie effondre les minces parois latérales de la loge pituitaire et engendre un syndrome du sinus caverneux qui associe à des degrés divers :

. Des paralysies oculomotrices

. Une atteinte du trijumeau

. Des signes d'obstruction veineuse.

1 - Les paralysies oculomotrices sont de loin les plus fréquentes. L'ophtalmoplégie réalisée peut être totale mais elle reste le plus souvent partielle:

. Le nerf moteur oculaire commun est le plus fréquemment atteint. Si son atteinte est le plus souvent partielle, elle peut-être totale, avec ptosis, strabisme divergent, diplopie et mydriase.

. Le nerf moteur oculaire externe est plus rarement atteint : CAIRNS (9) rapporte l'observation d'un acromégale ayant présenté une paralysie brutale des deux nerfs moteurs oculaires externes d'évolution spontanément régressive, vraisemblablement due à une petite hémorragie intratumorale ayant régressé spontanément.

. Le nerf pathétique : son atteinte est mentionnée dans une observation de LIST, WILLIAMS et BALYEAT (43).

L'ophtalmoplégie totale est très rarement retrouvée. Citons l'observation de VOSS (80), rapportant le cas d'un homme de 38 ans qui présenta brutalement une ophtalmoplégie droite complète s'accompagnant très rapidement d'un syndrome méningé avec évolution fatale. L'autopsie devait révéler une hémorragie intratumorale récente avec effraction sanguine dans les méninges.

2 - L'atteinte du trijumeau peut être associée à celle des nerfs moteurs de l'oeil. L'atteinte de sa branche ophtalmique se traduit par une douleur faciale parfois très vive. Objectivement, son atteinte est marquée par une hypo. ou une anesthésie dans le territoire nerveux avec diminution ou abolition du réflexe cornéen.

3 - Les signes d'obstruction veineuse des sinus caverneux sont rarement signalés : BASTENIE (3) rapporte l'observation d'une femme acromégale et diabétique qui présenta brusquement un oedème palpébral avec chémosis et paralysies oculomotrices. Signalons encore la possibilité d'une exophtalmie unilatérale d'apparition brutale.

L'intérêt de ces formes oculaires avec paralysies oculomotrices vient du fait que leur pronostic est nettement meilleur que celui des formes que nous allons décrire maintenant, à savoir les formes accompagnées d'hémorragie méningée et les formes avec coma et troubles végétatifs.

II - LES FORMES AVEC HEMORRAGIE MENINGEE

Dans les formes cliniques que nous venons d'envisager, l'hémorragie intratumorale reste limitée à la loge pituitaire. Assez fréquemment, il existe une effraction de sang dans les espaces sous-arachnoïdiens, et plus rarement dans l'espace sous-dural (JEFFERSON (32), SOSMAN (74), LIST (43), UHLEIN (77)).

Le tableau clinique est celui d'une hémorragie méningée : céphalées violentes, douleurs rétroorbitaires, syndrome méningé, altération progressive de la conscience avec coma.

Le liquide céphalorachidien est hypertendu, xanthochromique ou rosé, avec hyperalbuminorachie et hyperleucocytose.

L'évolution est celle de toute hémorragie méningée : quelque fois

spontanément favorable, elle évolue le plus souvent vers la mort par hyperthermie et troubles neurovégétatifs.

Comme pour les formes oculaires, les formes avec hémorragie méningée peuvent compliquer un adénome hypophysaire reconnu (KIRSCHBAUM et CHAPMAN (35)), ou constituer l'accident initial (PAILLAS (58)). L'observation rapportée par LIST (43) où l'hémorragie méningée est associée à des paralysies motrices chez une femme présentant depuis 15 ans une aménorrhée secondaire laisse entrevoir les difficultés diagnostiques : de telles formes en imposent pour une hémorragie méningée d'origine anévrysmale. Seules les investigations radiologiques (radiographie de selle turcique, et artériographie carotidienne bilatérale) permettent de redresser le diagnostic.

III - LES FORMES NEUROLOGIQUES

Ces formes sont fréquentes (19 cas sur 51 dans la série de MARTIN-GAUBAIN (50)). Elles relèvent d'adénomes volumineux qui, s'échappant de la selle turcique, comprimant non seulement le chiasma optique mais encore les formations de la base : diencéphale, vaisseaux de la base et même dans certains cas la face des pédoncules.

. La compression de l'hypothalamus et du diencéphale entraîne des troubles neurovégétatifs sévères avec une instabilité du pouls, de la pression artérielle et de la température. Le malade présente des troubles de la conscience avec obnubilation aboutissant le plus souvent au coma. Le syndrome chiasmatique passe de ce fait inaperçu, privant le clinicien de symptomes indispensables au diagnostic (Observation de RISER (64)).

. La compression des gros vaisseaux de la base (SCHNITKER et LEHNERT (69)) ou du pied des pédoncules peut entraîner une hémiplégie. Cette hémiplégie peut être la première manifestation clinique d'un adénome hypophysaire, mais le plus souvent survient comme complication,

tion (PAILLAS (58)).

. Un état de mal comitial initial est rapporté par PAILLAS (58). DINGLEY (19) et BROUGHAM (8) rapportent deux observations comparables, concernant deux hommes jeunes, en pleine santé apparente morts subitement et à l'autopsie desquels fut retrouvé une hémorragie massive dans un adénome hypophysaire muet cliniquement.

Ces formes neurologiques ont en commun la gravité de leur pronostic. Elles sont de diagnostic difficile surtout lorsque l'adénome est méconnu. La survenue de tout accident neurologique central survenant chez un sujet porteur d'un adénome hypophysaire doit entraîner immédiatement les investigations radiologiques indispensables et les sanctions thérapeutiques appropriées.

ETIOLOGIE - PHYSIOPATHOLOGIE

CARACTERES INDIVIDUALISANT LES ADENOMES HEMORRAGIQUES

Répartition : La prédominance pour le sexe féminin se retrouve dans la série publiée par DAVID (14) (10 cas sur 13), alors qu'il n'existe aucune différence notable dans les cas antérieurement publiés. Cependant, pour le sexe féminin, il s'agit dans la majorité des cas de sujets jeunes.

Etude histologique : Il n'existe aucun caractère spécifique particulier et la fréquence de l'hémorragie semble parallèle à la fréquence respective des différents types histologiques. La plus grande fréquence se retrouve donc pour les adénomes chromophobes et la grande fréquence des adénomes éosinophiles signalée dans les premières observations ne se retrouve pas dans la série récente de DAVID (14), (5 cas sur 50), ce qui correspond grossièrement à la fréquence des adénomes éosinophiles par rapport aux adénomes chromophobes.

Il n'existe pas à notre connaissance d'hémorragie signalée au cours de l'évolution d'adénomes basophiles, ce qui peut tout simplement relever de leur grande rareté.

ETIOLOGIE

Le plus souvent aucune cause précise n'est retrouvée dans la survenue d'une hémorragie intra-adénomateuse. Cependant, certaines observations font état de causes déclenchantes précises. On a pu incriminer selon les cas :

- Un traumatisme crânien,
- L'athérome,
- L'infection,
- La radiothérapie hypophysaire,
- L'hormonothérapie (oestrogènes).

I - ROLE DU TRAUMATISME

Rarement incriminé, il semble que son rôle soit déterminant dans certaines observations :

- VAN VAGENEN (78) rapporte l'observation suivante :

> Un homme de 28 ans, accuse, peut de temps après avoir reçu un coup de poing au niveau de l'orbite gauche, une baisse de l'acuité visuelle avec hémianopsie bitemporale. L'intervention met en évidence un kyste hématique contenant 10 cc de liquide brunâtre. Ce malade n'avait jamais présenté le moindre signe endocrinien ni tumoral.

- Une autre observation de ROTTGEN et PETERS (67) est similaire :

> Un homme de 34 ans présente pendant les trois années suivant un traumatisme crânien des céphalées résiduelles ; brutalement il présente une baisse de l'acuité visuelle s'accompagnant de violentes céphalées. La selle turcique est très élargie en radiographie. L'intervention met en évidence un adénome chromophobe avec une for-

mation kystique remplie de sang. Les suites opératoires sont bonnes. Le malade retrouve une acuité visuelle normale.

Dans ces deux observation où l'anatomopathologie a permis de retrouver un adénome cliniquement latent, le traumatisme semble bien avoir été le facteur déclenchant. La troisième observation que nous rapportons renforce cette hypothèse, car il semble bien qu'un traumatisme crânien puisse entraîner une hémorragie dans une hypophyse antérieurement saine.

- Observation de L. REVERCHON (63) : Un sergent de 27 ans est en 1915 enterré dans sa tranchée par l'éclatement d'un obus. Perte de connaissance immédiate qui se prolonge 48 heures. A son réveil, il éprouve une céphalée profonde qui s'atténue progressivement, mais réapparaît de temps à autre. Un an plus tard, apparition d'une hémianopsie bitemporale et début d'atrophie optique. Deux ans après le traumatisme, apparaissent les premiers signes endocriniens, génitaux et thyroïdiens. Après plusieurs tentatives thérapeutiques par la radiothérapie (bénéfique au début), on décide l'intervention chirurgicale. La loge hypophysaire est abordée par voie transsphénoïdale. L'ouverture de la loge donne issue à 7 ou 8 cc de liquide sanguinolent. Le lendemain, apparition d'une fièvre élevée, désarticulée, sans signes de méningite. Le malade décède au troisième jour. L'autopsie révèle un volumineux kyste hémorragique comprimant le chiasma optique. L'histologie ne permet pas de retrouver de formations adénomateuses.

que ? La grande fréquence des hépatites viralesen face de cette observation unique peut nous laisser penser qu'il s'agit là d'une coïncidence. Il faut attendre d'autres observations semblables pour apprécier le rôle des agents infectieux.

En fait, deux étiologies sont le plus fréquemment retrouvées, la radiothérapie hypophysaire et les oestrogènes.

IV - ROLE DE LA RADIOTHERAPIE HYPOPHYSAIRE :

Le rôle de la radiothérapie hypophysaire est incontestable. UHLEIN (77), en retient 13 cas sur 70, MULLER et PIA (54) 13 cas sur 68 dont 10 formes aiguës. DAVID (14) ne retient qu'un seul cas sur 13, et encore s'agit-il d'une forme chronique. Voici deux exemples où le rôle de la radiothérapie est directement mis eu cause :

Observation de DOTT, BAILLEY et CUSHING (20) : un acromégale connu présente après une séance de radiothérapie, des céphalées violentes, une hémianopsie temporale gauche. Il tombe dans le coma et meurt ; l'autopsie révèle un adénome acidophile avec hémorragie.

Observation de SOSMAN (74) : un malade présentant un adénome hypophysaire présente quelques heures après une séance de radiothérapie, des céphalées violentes avec hémianopsie bitemporale. La mort survient quelques heures après. L'autopsie révèle un adénome kystique avec hémorragie récente.

Il ne peut donc s'agir, dans ces observations,d'une simple coïncidence. L'on sait d'autre part que la radiothérapie entraîne constamment une vasodilatation. Or, les adénomes hypophysaires, comme toutes les tumeurs endocriniennes, sont extrêmement vascularisés.

Les auteurs de ces observations ne font pas état d'erreur thérapeutique, ni quant à la durée, ni quant à la dose administrée. Cette complication est donc imprévisible.

Cette complication au demeurant très rare, ne saurait contre-indiquer la radiothérapie dans le traitement des tumeurs hypophysaires : l'emploi de particules à haute énergie, l'accès au mégavoltage, la focalisation stéréotoxique des champs d'irradiation en ont réduit le risque et augmenté l'efficacité. La radiothérapie reste le traitement de choix des stades intraselliaires et reste un complément indispensable de la chirurgie.

V - RÔLE DE L'HORMONOTHERAPIE

Le rôle de l'hormonothérapie constitue sans nul doute le chapitre le plus intéressant de l'étude des différentes étiologies. Avant d'envisager la pathogénie de ces accidents hémorragiques, voici quelques exemples anatomo-cliniques où le rôle des oestrogènes paraît déterminant.

Observation n° 1 : BOURG et MARTIN (7)

> Madame D..., âgée de 34 ans, présente une aménorrhée secondaire depuis 10 ans, accompagnée d'apathie et de frigidité. Elle n'accuse ni céphalée, ni trouble visuel. Cependant, l'étude du champ visuel montre une réduction de l'étendue des deux côtés externes et supéro-externes. Une radiographie de la selle turcique est temporairement refusée par la malade, celle-ci devant partir en voyage. Elle reçoit alors en implant, 100 mg de

Distilbène.

Quinze jours plus tard, elle note une baisse progressive, mais rapide de son acuité visuelle.

Une radiographie de selle turcique la révèle alors agrandie dans tous ses diamètres.

L'état de la malade s'aggrave ; sa vue diminue encore et elle se plaint de céphalées violentes rétro-orbitaires.

Les médecins établissent alors une relation avec l'implantation hormonale et enlèvent ce qu'il reste du comprimé de Distilbène, soit 50 mg.

Cette ablation est suivie dans les 48 heures d'une amélioration des céphalées et de l'acuité visuelle. Malgré tout, quelques jours plus tard, nouvelle aggravation des troubles visuels. L'intervention chirurgicale est décidée : elle met en évidence un volumineux kyste hématique avec des débris nécrotiques. Examen histologique : adénome chromophobe.

Malheureusement, après une longue période d'amélioration, de nouveaux signes de compression chiasmatique sont apparus, témoins d'une récidive.

Observation n° 2 : MASHIO C. (51)

Un homme de 87 ans, traité depuis 47 jours par 6 mg de folliculine pour un cancer de la prostate présente brutalement une baisse de l'acuité visuelle et meurt.

L'autopsie révèle un adénome hypophysaire très hémorragique.

Observation n° 3 : POUYANNE (61)

Une de ses malades, opérée récemment d'un adénome chromophobe et qui allait remarquablement bien accuse, quelques heures après une injection unique de benzoate d'oestradiol des céphalées violentes, une baisse de l'acuité visuelle, tombe dans le coma et meurt.

Observation n° 4 : TAVERNIER (75)

Madame B..., âgée de 26 ans, est aménorrhéïque depuis l'âge de 18 ans. Pendant 7 ans elle est traitée par Proluton et Oestradiol, semble-t-il dans l'esprit d'une atteinte ovarienne. Elle ne présentait alors aucun symptome d'ordre hypophysaire. Sept ans après le début de ce traitement (lequel d'ailleurs n'avait créé qu'une menstruation artificielle et de fort courte durée), elle accuse des céphalées frontales, modérées, non pulsatiles, donnant une sensation de pesanteur et quelque fois d'étau. Fait remarquable, la malade se plaint, après chaque injection de Cycloestrol, d'un "voile" sur l'oeil droit. Quelques jours après : cécité complète de l'oeil droit, et rétrécissement temporal de l'oeil gauche.
La selle turcique est radiologiquement très augmentée de volume. La cécité devient rapidement bilatérale et devant la gravité du tableau, l'intervention est décidée immédiatement. La selle turcique est remplie d'un liquide sérosanglant et de débris nécrotiques. Histologiquement il s'agit d'un adénome chromophobe. Les suites opératoires sont excellentes ; la récupération de l'acuité visuelle est totale.

Observation n° 5 : DAVID (14) :

Malade de 34 ans, présentant une aménorrhée primaire. Après deux injections de folliculine, apparaissent d'abord des céphalées et des vomissements, puis une ophtalmoplégie gauche totale avec cécité unilatérale. Il existe par ailleurs une hémianopsie temporale droite. Le diagnostic est immédiatement suspecté devant la découverte d'une selle turcique anormale. Les dosages hormonaux montrent un taux de 11, 2 mg par 24 heures pour les 17 Cétostéroïdes et de 6, 5 mg pour les Hydroxystéroïdes. L'encéphalographie gazeuse fractionnée confirme l'existence d'une tumeur qui se révèlera très vasculaire, nécrotique, bombant entre les deux nerfs optiques.

Observation n° 6 : DAVID (14):

Une malade de 22 ans présente une aménorrhée secondaire. Elle reçoit alors un traitement oestrogénique pendant deux mois. Des troubles visuels sont alors notés et font découvrir la tumeur hypophysaire qui, à l'intervention, est très nécrotique, presque liquide.
Dix huit mois plus tard, alors que la malade va bien, le traitement oestrogénique interrompu depuis l'intervention est effectué ; quarante huit heures après apparaît une obnubilation avec coma d'évolution rapide et la malade décède en vingt quatre heures.

Le rôle des oestrogènes fut diversement apprécié dans la littérature et il semble que jusqu'à ces dernières années, ce rôle fut sous-estimé.

Dans les six observations que nous venons de voir, leur rôle semble indéniable. Le délai d'apparition des premiers symptomes est le plus souvent

très court : quinze jours dans l'observation n° 1 (BOURG), quelques heures dans celle de POUYANNE (observation n° 3).

Deux observations ont une valeur quasi expérimentale : la malade de TAVERNIER (observation n° 4) notait une baisse de l'acuité visuelle après chaque injection de Cycloestrol. Dans l'observation n° 6 (DAVID), la malade guérie d'un premier accident induit par les oestrogènes, meurt dix huit mois après, quelques heures seulement après la reprise du traitement oestrogénique.

La fréquence de ces accidents aigus hémorragiques est difficile à préciser : il existe sans nul doute des hémorragies hypophysaires infracliniques dont le retentissement est essentiellement endocrinien. Ces formes dites "chroniques" sont en fait des découvertes d'autopsie.

La mise en route d'un traitement hormonal n'est pas suffisant dans tous les cas pour entraîner des phénomènes hémorragiques dans l'adénome. Chez quatre malades de la série de DAVID (14), ce traitement oestrogénique n'a entraîné aucun phénomène hémorragique, les adénomes découverts à l'intervention étant parfaitement banaux.

En revanche, dans les dix cas d'hémorragie intra-tumorale décrits par DAVID (14), les malades avaient toutes reçu, à un moment donné, un traitement oestrogénique.

Il semble donc, en ce qui conserne les oestrogènes, que la relation étiologique, bien que non constante, soit parfaitement établie. Le mécanisme physiopathologique des hémorragies intra-adénomateuses et la connaissance (déjà ancienne) de l'action vasomotrice des oestrogènes ne font que renforcer cette hypothèse. Nous envisagerons successivement les propriétés vaso-dilatatrices des oestrogènes et leurs conséquences physiopathologiques dans les cas d'adénomes hypophysaires.

1 - L'action vasodilatatrice des oestrogènes :

En 1940, BARUK, DAVID, RACINE et LEBRET (2) mènent une étude expérimentale de l'action de la folliculine sur la circulation cérébrale : leur objectif était d'établir une relation entre les déséquilibres hormonaux à retentissement psychique (les "psychoses folliculiniques") et les troubles vasomoteurs parfois impressionnants que l'on note à certaines périodes de la vie génitale de la femme, période préménopausique en particulier :

- Après trépanation et ouverture de la dure mère (chez le lapin ou le singe), les auteurs soumettent une surface cérébrale assez étendue, à l'observation à l'aide d'un appareillage grossissant, leur permettant de voir les petits vaisseaux ; après injection de folliculine en solution huileuse (Benzogynoestryl) ou en solution aqueuse (Oestrabiol) ils notent une vasodilatation très nette de [illegible] circulation cérébrale. Cette vasodilatation intéresse tous les vaisseaux, quel que soit leur calibre. Elle est parfois extrêmement accusée : l'aspect général du cerveau se modifie sous l'oeil, il prend un aspect congestif avec une teinte lilas. Les vaisseaux deviennent turgescents et il peut même apparaître un léger piqueté hémorragique.

Les contrôles histologiques montraient en outre chez les lapines soumises à l'action de la folliculine, un développement plus important de la vascularisation cérébrale.

A cette action vasodilatatrice, il faut ajouter l'action adénoformatrice des oestrogènes :

- Dès 1936, ZONDECK (87) (89), démontre expérimentalement qu'il est possible d'induire chez la rate la formation d'adénomes hypophysaires hémorragiques par des injections prolongées d'oestrogènes.

- D'autres auteurs, comme ENGLE, DESCLIN, SELYE et COLLIP, remarquent que des doses peu prolongées d'oestradiol entraînent la prolifération de cellules hypophysaires, principalement des cellules chromophobes. Cette prolifération s'accompagne d'une hyperémie.

- Les adénomes chromophobes expérimentaux de la souris présentent d'importants lacs sanguins et peuvent atteindre un tel volume que les animaux peuvent perdre la vue par compression du chiasma optique et même mourir d'hypertension intracrânienne (SELYE).

2 - Mécanisme physiopathologique des hémorragies intratumorales induites par les oestrogènes.

Les mécanismes physiopathologiques conduisant aux accidents aigus hémorragiques des adénomes hypophysaires sont donc au nombre de deux :

a - Un mécanisme de croissance tumorale :

Il n'est pas exclu de penser qu'une thérapeutique oestrogénique au long cours ne soit pas capable d'induire la formation d'un adénome. Il est pratiquement certain par ailleurs que ce traitement administré à un sujet porteur d'un adénome favorise la croissance de celui-ci ; (on connaît le rôle aggravant de la grossesse sur de telles tumeurs). L'adénome grossissant, il arrive à comprimer ses propres vaisseaux et il se crée alors de petits infarctus hémorragiques.

b - Un mécanisme vasculaire :

Les adénomes hypophysaires sont toujours très vascularisés. On comprend alors qu'une vasodilatation subite et intense induite par l'in-

jection d'oestrogènes puisse entraîner des ruptures vasculaires, la formation de lacs sanguins et enfin la lyse partielle ou totale de l'hypophyse. Cette hémorragie peut revêtir plusieurs aspects. Elle peut se présenter en plages dilacérant le tissu adénomateux. Parfois elle s'enkyste, s'entoure d'une véritable coque fibreuse. Ces kystes contiennent soit du sang, rouge ou noirâtre, ou des caillots suivant l'ancienneté de l'hémorragie, soit un liquide jaunâtre reliquat d'une hémorragie ancienne résorbée. Ces kystes peuvent se calcifier (PETERSON, DAVID et KRAUSS) ou se charger de paillettes de cholestérol (GUIOT).

L'importance de l'hémorragie détermine la symptomatologie clinique :

- Enclose, elle entraîne surtout l'accentuation des troubles endocriniens : ce sont les formes latentes, "chroniques" de découverte opératoire ou nécropsique.

- Si l'hémorragie entraîne une augmentation de volume importante, la tumeur devient extrasellaire et apparaissent des signes de compression des organes de voisinage : chiasma optique, sinus caverneux, et au maximum, du IIIe ventricule, des pédoncules cérébraux et même des lobes frontaux ou temporaux.

- Enfin, si la capsule est rompue, il y a hémorragie méningée.

Conclusion

De l'étude de la littérature, il ressort que le rôle des oestrogènes apparaît soit déterminant dans plusieurs cas, soit pour le moins favorisant. La thérapeutique oestrogénique est donc formellement contre-indiquée en cas de tumeur hypophysaire, le risque hémorragique étant trop important. Avant d'entreprendre un tel traitement au cours d'une aménorrhée secondaire, il est essentiel d'éliminer formellement une tumeur hypophysaire. Au moindre doute, les radiographies de selle standard devront être complétées par une encéphalographie gazeuse fractionnée. Encore faut-il se souvenir que la radiologie peut être muette pour des tumeurs de petite taille.

DIAGNOSTIC

Les problèmes diagnostiques n'offrent pas les mêmes difficultés selon que l'adénome hypophysaire est connu ou non.

Quand le Syndrome hypophysaire est connu (soit sous forme d'une endocrinopathie, soit sous forme tumorale) le diagnostic est en règle facile : l'aggravation brutale des signes oculaires, les céphalées rétro-orbitaires pulsatiles, les paralysies oculomotrices focalisent d'emblée les investigations sur la loge pituitaire.

C'est par contre lorsque le syndrome hypophysaire n'est pas connu, et ce n'est pas exceptionnel, que l'on aura les plus grandes difficultés diagnostiques, principalement lorsqu'il s'agit de formes méningées ou neurologiques d'emblée.

I - Le diagnostic positif

Le diagnostic évoqué par la symptomatologie clinique demande pour être confirmé des examens radiographiques précis.

a - Les radiotomographies de la selle turcique

C'est en bas et en arrière que débute l'agrandissement de la selle turcique : le spongieux du clivus se laissant déprimer plus facilement que la corticale du sinus sphénoïdal. Plus tard, la selle turcique devient franchement "ballonnée", lorsque la tumeur s'abaisse dans le sinus sphénoïdal. Sur les tomographies frontales, le plancher de la selle turcique qui, normalement est convexe vers le haut ou plat, se creuse et devient concave. Cet enfoncement est parfois asymétrique donnant de profil un double contour et de face un aspect oblique.

En arrière, le "dorsum sellai " recule, s'amincit et finit par disparaître. En avant, le tubercule de la selle est émoussé ; la paroi antérieure

de la selle turcique avancée.

b - La tomo-encéphalographie gazeuse :

Elle précise l'existence et l'importance du bombement supra-sellaire. Cette évolution est indirecte puisque la citerne chiasmatique est précocément oblitérée par la saillie tumorale. La saillie tumorale se mesure donc à l'importance du refoulement en haut et en arrière de la partie antérieure du IIIe ventricule, formant une cupule à concavité antéro-intérieure. Dans les formes géantes, la cupule peut remonter jusqu'au voisinage du foramen de Monro. L'amputation de la partie antérieure du IIIe ventricule apparaît encore sur les tomographies frontales.

c - L'artériographie carotidienne

Elle est loin d'apporter les précisions fournies par l'encéphalographie gazeuse. Elle s'avère néanmoins indispensable dans les cas où le diagnostic se pose avec un anévrysme artériel, et dans le cas où les signes neurologiques, gammaencéphalographiques et électroencéphalographiques sont ceux d'une expansion intra-cérébrale, temporale ou frontale.

2 - Le diagnostic différentiel

Nous évoquerons principalement les formes "pseudo-anévrysmales". L'observation rapportée par LIST (43) en fournit un bon exemple :

> Une femme de 42 ans présente depuis l'âge de 27 ans une aménorrhée secondaire. Brusquement elle accuse des céphalées ; une cécité de l'oeil droit se constitue en quinze jours et on note une parésie de la paupière du même côté. Le jour de l'hospitalisation, elle est dans le coma. La température est à 40°, le pouls à 130. La nu-

que est raide avec signe de Kernig ; mydriase, ptosis de la paupière droite et strabisme divergent signent une paralysie de la IIIe paire. Cutané plantaire en extension. Un tel tableau clinique évoque au premier chef une hémorragie méningée spontanée par rupture d'anévrysme. Le liquide céphalorachidien est hypertendu et rosé. Le diagnostic est redressé, d'une part sur une radiographie de crâne révélant une selle turcique érodée, et d'autre part sur l'artériographie carotidienne qui est normale. L'intervention permit de découvrir un adénome hypophysaire très hémorragique, et une hémorragie méningée.

Ce seul exemple suffit à démontrer que, devant tout accident neurologique central survenant chez un sujet porteur d'un adénome hypophysaire connu, tout doit être mis en oeuvre pour écarter une forme aiguë hémorragique de nécrose hypophysaire. Le retard apporté au diagnostic peut être fatal au malade.

On peut être amené à évoquer le diagnostic de nécrose aiguë hémorragique de l'hypophyse dans de nombreuses circonstances ; il peut s'agir :

- D'un coma avec troubles neurovégétatifs sévères.
- D'un état convulsif initial.
- D'une hémiplégie.
- D'une amaurose unilatérale brutale.

Enfin, la suppuration hypophysaire, exceptionnelle est bien sûr une découverte opératoire.

EVOLUTION - PRONOSTIC

TRAITEMENT

La survenue d'une hémorragie dans un adénome hypophysaire est toujours une complication grave que ce soit dans l'immédiat ou à long terme.

1 - Le pronostic immédiat

Malgré les progrès de la neurochirurgie et de la réanimation per et postopératoire, la mortalité dans les premiers jours et semaines est encore élevée : 21 décès rapides sur les 35 cas rapportés par UHLEIN (77) ; 20 décès à court terme sur les 51 cas de Martin-Gaubain (50). Les causes de décès sont multiples :

- Les formes neurologiques, témoignant d'une compression des organes de voisinage, en particulier le diencéphale, entraînent le plus souvent une mort rapide, parfois même subite (DINGLEY (19), BROUGHAM (8)). Une intervention chirurgicale immédiate est le seul espoir de ces formes neurologiques.

- La période post-opératoire peut être marquée par une défaillance endocrinienne aiguë mettant rapidement en jeu le pronostic vital : diabète insipide, insuffisance surrénale aiguë, plus rarement hyperglycémies majeures ou hypoglycémies. La meilleure connaissance de la physiologie hypothalamo-hypophysaire, les perfectionnements de la surveillance per et post-opératoire, et surtout l'emploi quasi systématique de la Cortisone en période pré- per- et post-opératoire ont considérablement réduit ce risque ces dernières années.

Il faut mentionner toutefois la possibilité d'évolutions spontanément favorables : CAIRNS (9), JEFFERSON (33), WRIGHT (85), rapporte le cas de deux hommes de 45 et 63 ans, porteurs d'adénomes connus, qui présentent une forme typique avec hémorragie méningée. L'évolution est

spontanément favorable avec le repos et la cortisone et les deux malades récupèrent une acuité visuelle normale. Comment expliquer ces formes d'évolution spontanément favorables ? Dans les deux observations de WRIGHT (85), il est permis d'imaginer que le passage du sang dans les espaces sousarachnoïdiens contribue à faire baisser rapidement la pression intrasellaire et à éviter une compression prolongée du chiasma optique. Le rôle favorisant de la cortisone sur l'oedème local initial peut également être retenu.

L'extrême rareté de ces évolutions spontanément favorables interdit toute temporisation en dehors d'un milieu neurochirurgical.

2 - Le pronostic à long terme :

Ce pronostic est assez difficile à établir. Peu de publications, en effet en font état. Ce pronostic est dominé par trois grands problèmes :

- Oculaire.
- Endocrinien.
- Les récidives.

a - Le problème oculaire :

. La récupération de l'acuité visuelle et des paralysies oculo-motrices est fonction, en grande partie du délai d'intervention.

. Le délai de la récupération est variable : dans un certain nombre de cas il existe même une aggravation post-opératoire. Cette récupération peut se faire sur des mois, voire plus d'une année.

. Si la récupération de l'acuité visuelle est parfois totale, les malades gardent le plus souvent une acuité visuelle amoindrie. Le champ visuel reste souvent amputé. Les paralysies oculomotrices résí-

duelles sont plus rares.

b - Le problème endocrinien :

La destruction plus ou moins totale du parenchyme glandulaire hypophysaire entraîne infailliblement des désordres endocriniens.

- Le diabète insipide peut être définitif, mais il est des cas où il régresse spontanément. L'intégrité des noyaux hypothalamiques supra-optique et paraventriculaire peut seule expliquer ces régressions.

- L'insuffisance gonadotrope est par contre la manifestation la plus précoce et la plus constante.

- L'insuffisance thyroïdienne, facilement contrôlée par l'opothérapie, n'évolue jamais vers le grand myxoedème.

- L'insuffisance surrénalienne peut rester également discrète, sans mélanodermie. Le métabolisme du sodium et du potassium est pratiquement intact, mais ce sont toujours des sujets extrêmement fragiles aux infections, aux traumatismes, aux interventions.

c - Le problème des récidives :

Plusieurs observations signalent des récidives après la première intervention : BOURG et MARTIN (7), DAVID (14), POUYANNE (61) ; dans les observations de DAVID et POUYANNE, ces récidives surviennent dans les heures qui suivent la reprise d'un traitement oestrogénique. Ces récidives s'expliquent par la persistance dans la loge hypophysaire, de débris tumoraux.

Il est donc impératif de ne jamais reprendre de traitement oestrogénique chez de telles malades, même après de longues années.

TRAITEMENT

Seule l'intervention chirurgicale urgente peut sauver ces malades. Les progrès de la neurologie et surtout de la réanimation post-opératoire permettent actuellement des interventions plus audacieuses.

La préparation préopératoire du malade est quelquefois indispensable : correction d'une insuffisance surrénale, d'une hypotension, d'une polyurie.

La surveillance peropératoire permet également de déceler très rapidement des signes de défaillance endocrinienne.

Cette intervention doit être urgente dans les formes neurologiques avec torpeur et coma. Dans les autres formes, elle doit être rapide afin d'éviter que les lésions oculaires ne deviennent irréversibles.

La voie haute, par volet frontal droit est la plus couramment employée car elle permet de visualiser directement les lésions. Certains pourtant ont recours à la voie trans-sphénoïdale, intervention plus bénigne, moins choquante, chez des malades à l'état général précaire. Cette seconde intervention, rendue plus facile par le contrôle radiologique peropératoire, a cependant l'inconvénient d'être plus fréquemment suivie de récidives.

Après l'intervention,certains auteurs emploient la radiothérapie, comme thérapeutique d'appoint.

Le traitement hormonal sera prescrit systématiquement pour lutter contre l'hypopituitarisme.

Néanmoins les oestrogènes, sous quelque forme que ce soit, et à quelle dose que ce soit seront définitivement écartés sous peine de récidives parfois immédiates et souvent mortelles.

ICONOGRAPHIE

CONCLUSIONS

L'étude de l'observation de Monsieur N... nous a permis de rappeler les modes aigus d'expression des adénomes de l'hypophyse et nous trouvons là une justification de notre étude, d'autant qu'il est exceptionnel que cette évolution aiguë hémorragique soit responsable de la première manifestation clinique apparente d'un adénome latent antérieurement méconnu.

Sachant que ces évolutions aigués sont habituellement le résultat d'une hémorragie intra-tumorale spontanée ou secondaire à un traitement par la radiothérapie ou par les oestrogènes, cette étude permet de souligner le risque thérapeutique et la responsabilité du médecin.

En effet, si le risque d'évolution aiguë induit par la radiothérapie ne doit pas y faire renoncer, par contre, l'utilisation actuellement fréquente d'oestrogènes en thérapeutique ne doit pas faire oublier leur rôle favorisant dans le processus hémorragique de l'adénome hypophysaire.

Une radiographie de la selle turcique avant toute prescription d'oestrogènes sera donc impérative afin d'éliminer un adénome cliniquement latent. La non-observation de cette précaution engage directement la responsabilité du médecin prescripteur dans la survenue d'un accident aigu hémorragique.

Par ailleurs, devant un tableau clinique tel que celui de Monsieur N... on pourra par esprit de synthèse et devant des signes discrets d'insuffisance hypophysaire entreprendre les processus d'investigation, radiologiques et biologiques, sans attendre les résultats du bilan hormonal car

seul un diagnostic précis et rapide permet de confier suffisamment tôt ces malades au neuro-chirurgien, En effet, l'intervention permet d'éviter une évolution souvent fatale et de sa précocité dépend la rétrocession des troubles oculaires, en particulier de la cécité : l'exemple de Monsieur N... en est une illustration.

Nous avons divisé notre travail en dix chapitres :

- Dans les chapitres I, II et III, après un rappel historique, nous avons étudié l'observation clinique de Monsieur N...

- A partir de cette observation, nous avons, dans les chapitres IV et V repris l'étude clinique des formes hémorragiques aiguës des adénomes hypophysaires et leurs étiologies.

- Les chapitres VI et VII sont consacrés au diagnostic de ces formes cliniques et à leur physiopathologie.

- Le chapitre VIII permet d'envisager l'évolution, le pronostic et le traitement actuel des formes aiguës hémorragiques des adénomes hypophysaires.

- Dans le chapitre IX nous avons illustré ce travail par quelques documents photographiques et radiologiques.

- Dans un dernier chapitre, nous avons réuni 89 références bibliographiques dont l'étude montre l'importance de ces formes aiguës hémorragiques des tumeurs hypophysaires.

PLAN

INTRODUCTION 1

HISTORIQUE 2

OBSERVATION CLINIQUE 5

ETUDE CLINIQUE DES FORMES AIGUES HEMORRAGIQUES DES ADENOMES HYPOPHYSAIRES

Introduction 10

Formes aiguës

Formes oculaires 13

Formes avec hémorragie méningée . . . 14

Formes neurologiques 15

ETIOLOGIE - PHYSIOPATHOLOGIE 17

DIAGNOSTIC 21

EVOLUTION - PRONOSTIC - TRAITEMENT . . . 24

ICONOGRAPHIE

CONCLUSIONS 28

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1 - ALTSHULER S. S. et GOULD S. E. - Diabetes refractory to insulin, with report of a case. Ann. Intern. Med., 1936, 9, 1595-1603.

2 - BARUK H. - Psychoses folliculiniques et troubles circulatoires. Etude expérimentale de la folliculine sur la circulation cérébrale. Presse Médicale, 1940, 24, 281-282.

3 - BASTENIE P.A. - Guérison d'un diabète acromégalique par accident vasculaire dans l'adénome hypophysaire. Acta Clin. Belg., 1946, 1, 63-71.

4 - BENJAMIN J.E. - Pituitary tumor with fulmirating symptomes. Journ. Amer. Med. Assoc., 1929, 92, 1755-1758.

5 - BERGONZI M. et PELAGATTI V. - Contributo a lo studio dei tumori della epofisi cerebrale. Nota anatomo-clinica et statistica. Pathologica, 1931, 23, 734-743.

6 - BLEIBTREU L. - Ein Fall von Akromegalie (Zerstörung der Hypophysis durch Blutung). Mönch. Med. Wschr., 1905, 52, 2079.

7 - BOURG R. et MARTIN P. - Adénome chromophobe de l'hypophyse et aménorrhée. Action nocive de l'implantation de 100 mg de Distilbène. Ann. Endocr., 1949, 136-144.

8 - BROUGHAM M.M., HEUSNER A.P. et ADAMS R.D. - Acute degenerative changes in adenomas of the pituitary body with special references to pituitary apoplexy. Journ. Neurosurg., 1950, 7, 421

9 - CAIRNS H. - Peripheral ocular palsocs form the neuro-surgical point of view. Trans. Ophtal. Soc. U.K., 1938, 2, 421-439.

10 - COURION - Formes anatomo-cliniques des tumeurs de l'hypophyse. Ed. Maloine, Paris. 1948.

11 - COUSTERE J. - Les hémorragies des adénomes de l'hypophyse. Rôle nocif d'une thérapeutique folliculinique. Thèse Bordeaux, 1958, n° 95.

12 - COXON R.V. - A case of haemorrhage into a pituitary tumour simulating rupture of an intercranial aneurysm. Guy's Hosp. Rep; 1943, 92, 89-93.

13 - CRAMERS HORNING - Experimental Production by oestrin of pituitary tumor with hypopituitarism. Lancet, 1936, 247.

14 - DAVID M., PHILIPPON J., BERNARD-WEIL E. - Les formes hémorragiques des adénomes hypophysaires. Aspects cliniques et étiologiques.

Presse Médicale, 1969, 77, n° 51, 1837-1839.

15 - DAVIDOFF L. M. et FLEMING E. h. - Surgical Treatment of Tumors of the pituitary body. Amer. Journ. Surg., 1948, 75, 99-136.

16 - DAWSON H. - The blood vessels of the human ortic chiasma and their relation to those of the hypophysis and hypothalamus. Brain. A. Journ. of Neurology , 1958, 81, 11.

17 - DEAL E. - Ueber vier Falle von Extrasellaren Hypophysengeschwülsten. Zbl Allg. Path. Anat., 1931, 51, 1-6.

18 - DESCLIN - Action de fortes doses d'hormones folliculaires sur la structure de l'ovaire et du lobe antérieur de l'hypophyse chez le rat blanc. Compte-rendu Soc. Biol., 1936, 526.

19 - DINGLEY L. A. - Sudden death due to a tumour of the pituitary gland. Lancet, 1932, 2, 183-184.

20 - DOTT M. M. BAILEY P. et CUSHIN G. H. - A considération of the hypophysial adenomata. Brit. Journ. Surg., 1925, 13, 314-366.

21 - EWCLE - Endocrinologie, 1931, 15, 405.

22 - FAGER C. A. - Intersellar Surgical Lesions Cystic and Hemorrhagic Adenoma Requirin Surgery after X-ray therapy in Surgical Practice of Lahey Clinic. Philadelphia : W. B. Saunders Co, 1962, 26-35.

23 - FELS - Tumeurs hypophysaires produites par le diethylstilboestrol. Compte-rendu Soc. Biol., 1930, 144, 1326.

24 - FOUNTAINE M., BAIRD R. C. et POPPEN J. L. - Pituitary apoplexy : a report of three cases with recovery. Lahey Clin. Bull., 1951, 7, 117 - 122.

25 - GLASS B. et ABOTT K. H. - Subarachnoid hemorrhage Consequent to Intracranial Tumors. A. M. A. Arch. Neurol. Psychiatr., 1955, 73, 369-379.

26 - GREEN H. T. - The veinous drainage of the human hypophysis cerebri. Am. Journ. Anat., 1957, 100/3, 435-469. Anal. des Except. Med. 1958, 12, 7, 406, n°2004.

27 - GUIOT G. et Coll. Adénomes hypophysaires. Rapport à la 9e Société de Neurochirurgie de Langue française (1958).

28 - GUIOT G., OPROIU A., [illegible] et FREDY R. - Les adénomes hypophysaires. EMC Système Nerveux, 17 540 A 10, 1969.

29 - GURLING K. J. - Diabetic coma and Pituitary necrosis in Acromegalic Patient, Diabetes, 9 : 138-140, 1960.

30 - HIRSCH S. et HERXHEIMER J. - Beitrag zur Frage des multiplen Blutdrüenklerose (pluriglandulare insuffizienz). Klin. Wschr., 1924, 3, 483-486.

31 - IRSIGLER F. J. - Surgical Emergencies Related to Pituitary and Neighbouring Areas. S. Afr. Med. J., 1960, 34, 10-14.

32 - JEFFERSON G. - Extrasella extensions of pituitary adenomas. Proc. Rpy. Soc. Med., 1940, 33, 433-446.

33 - JEFFERSON M. and ROSENTHAL F. D. - Spontaneous Necrosis in Pituitary Tumors (Pituitary Apoplexy). Lancet, 1959, 1, 342-344.

34 - JOLLEY F. L. and MARON R. I. - Pituitary Apoplexy J. Med. Ass. Georgia, 1968, 47, 75-78.

35 - KIRSHBAUM J. D. et CHAPMAN B. M. - Subarachnoid hemorrhage Secondary to a tumor of the hypophysis with acromegaly. Ann. Intern. Med. 1948, 29, 536-540.

36 - KONEFF, SIMPSON et EVANS. - An. Rec., 1946, 94, 169.

37 - KRAUSS J. E. - Die Hypophyse in Handbuch der speziellen pathologischen Anatomi und Histologie. J. Springer Edit. Berlin, 1926, 8, 810-950.

38 - KRAUSS J. E. - Morphologic aspects and genesis of disorders of the adenohypophysis. Arch. Path., 1948, 46, 193-207.

39 - KRUEGER E. G., UNGER S. M. et WOSWIT B. - Hemorrhage into Pituitary adenoma with Spontaneous Recovery and Reossification. Sella Turcica Neurol., 1960, 10, 691-696.

40 - KUW E. - Ueber ein bösartiges Pinealom und ein bösartiges Fotales Adenom des Hypophyses. Beitr. Path. Anat., 1931, 87, 59-70.

41 - LARUELLE - Bull. Soc. Neurologie. Paris, 1925.

42 - LENSHOEK C.H. - Chromophoob hypophyse adenoom mit Beiderzijdsche complete ophtalmoplegie. Ned. Tijdschr. Geneesk. 1946, 90, 1596-1597.

43 - LAZORTHES G. - Les hémorragies intracraniennes. Paris, Masson et Cie. édit., 1952, 220-225.

43 - LIST C.F., WILLIAMS J.R. et BALYEAT G.W. - Vascular lesions in pituitary adenomas. J. Neurosurg., 1952, 9, 177-187.

44 - LOCKE S. and TYLER H.R. - Pituitary Apoplexy Amer. J. Med., 1961, 30, 643-648.

45 - LOEPER - Hypertrophie adénomateuse de l'antéhypophyse sous l'action de diethylstiboestrol. Compte-rendu Soc. Biol., 1946, 140, 242.

46 - LONG E.R. - Adenoma of the hypophysis without acromelaly hypopituitarism or visua disturbances ; sudden death. Arch. Neurol. Psychiat. Chicago, 1927, 18, 576-583.

47 - MAC EUEN L.S., SELYE H. et COLLIP J.B. - Les effets de l'administration prolongée des oestrogènes chez les rats. Lancet, 1936, 775.

48 - MAHMOUD M.E.S. - Sella in Health and disease. Brit. J. Radiol., 1958, 8. 37.

49 - MARCHAND L. - Hemorragie de la glande pituitaire. Bull. Soc. anat. Paris, 1922, 92, 405.

50 - MARTIN-GAUBAIN J. - Les formes hemorragiques des adénomes de l'hypophyse. Thèse Med. Toulouse, 1959.

51 - MASHIO C. - Chromophobic hemorragic adenoma impatient with cancer of prostate treated by oestrogenes. Riv. Anath. Path. e. onc., 1954, 8, 675-694.

52 - MITCHELL G.A.G. - Cardiovascular Innervation. E. Livingstone, LTD, 1956.

53 - MONRO J.R.D. - A case of sudden death : tumour of the pituitary body. Lancet, 1913, 2, 1539.

54 - MULLER W. et PIA H.W. - Zur Klinik und Atrologie der Massenblutunger und hypophysen adenome. Dtsch. Z. Nervenhelk., 1953, 170, 326-330.

55 - MÜLLER W. et WALLACE [illegible] - Vascularization of adenomas. Acta Neuroveg., 1954, 5, pp. [illegible].

56 - OBERDISSE K. et TÖNNIS W. - Pathophysiologie, Klinik und Behandlung der Hypophysenadenome, Ergebn. Med. Kinderheilk. 1953, 4, 975-1072.

57 - OLIVADOR ALCADE S. et URQUIZA VILLANUEVA P. - Compression quiasmatica aguda por hematoma intratumoral en adenoma de la hypophysis. Rev. Esp. Oto-Neuro-Oftal., 1950, 9, 333-337.

58 - PAILLAS J.E., BOUDOURESQUES J., BONNAL J., VIGOUROUX R. - Les poussées évolutives d'origine hémorragique des adénomes de l'hypophyse. Actualités de Neuro-Psychiatrie. Masson et Cie, édit., Paris, 1954, 39o.

59 - PALEARI A. et MORELLO G. - Un caso di emorragia suparacnoïda recidivante con ophtalmoplegia e cefalea da adenoma ipofisano. Chirurgia, 1948, 1, 257-262.

60 - PHILIPPIDES D. et Al. - Nécrose d'un adénome de l'hypophyse. Signes oculaires. Rev. oto-Neuro Opht., 1956, 28, 101-103.

61 - POUYANNE L., POUYANNE H. et ARNE L. - La forme hémorragique des adénomes chromophobes hypophysaires (à propos de trois observations). In Neuro-Chirurgie. Hommage à Clovis Vincent. Maloine. Ed. Paris, [illegible], [illegible].

62 - PUCCINI [illegible] - Adenoma ipofisario a cellule miste concomitante a carcinoma della tiroide et sede di apoplessia. Arch. "de Vecchi". Anat. Patho., [illegible], [illegible], [illegible].

63 - REVERCHON L. - DELATER G. et WORMS G. - Contribution à l'étude des lésions traumatiques de l'hypophyse ; volumineux kyste hémorragique de cette glande consécutif à une contusion du crâne. Rev. Neurol. 1923, 2, 217-225.

64 - RISER M., GERAUD J., RASCOL A. et SAINT-MARC J. - Les formes hémorragiques des adénomes hypophysaires. Société Neuro-Chir. de langue française. Toulouse. 12-15 juin 1958.

65 - RIZZI E. - Cisti emorragica dell'ipofisi. Reforma Medica, 1938, 32, 1922.

66 - ROBERTZ L. N. et al. - Panhypopituitarism in Male Following Pituitary Apoplexy. Texas. Med. [illegible], 1960, 56, 458-461.

67 - ROTTGEN P. et [illegible] - [illegible] "Massenblutungen" in Hypophysenadenomen. Zbl. Neurochir., 1952, 12, [illegible].

68 - SCHLOFFER H. - Weiterer Bericht über den Fall von operiertem Hypophysentumor (Plötzliche Exitus letalis 2 1/2 Monate nach der Operation). Wien. Klin. Wschr., 1907, 20, 1075-1076.

69 - SCHNITKER M. T. et LEHNERT H. B. - Apoplexy in a pituitary chromophobe adenoma producing the syndrome of middle cerebral artery thrombosis. Case report J. Neurosurg., 1952, 9, 210-213.

70 - SELYE, COLLIP et THOMSON - Proc. Soc. Expl. Biol. a Med., 1933, 32, 1377.

71 - SELYE - Rev. Canad. de Biol., 1942, 1, 577.

72 - SEMERAK C. B. - Tumors of the hypophysis. An epithelial infundibular tumor : adenomatous hypertrophy of the hypophysis with hemorrhage and rupture through the naso-pharyng. hypophyseal cyst. Trans Chicago path. Soc., 1929, 11, [illegible].

73 - SHENKIN H. A. - Relief of amblyopia in pituitary apoplexy by prompt surgical intervention. Journ. Amer. Med. Assoc., 1955, 159, 1623-1624.

74 - SOSMAN M. C. - The roentgen therapy of pituitary adenomas. Journ. Amer. Med. Assoc., [illegible].

75 - TAVERNIER - Adénomes de l'hypophyse à début aigu. Société Neuro-Chir. de langue française, Toulouse, 1956, 4, [illegible].

76 - TESTUT L. et LATARGET - Traité d'Anatomie humaine, III, G. Doin et Cie, édit. Paris.

77 - UIHLEIN A., BALFOUR W. et DONOVAN P. - Acute hemorrhage into pituitary adenomas. 1958, 14, 140-151.

78 - VAN WAGENEN W. P. - Hemorrhage into a pituitary tumor following trauma. Ann. Surg., 1932, 95, 625-628.

79 - VELASQUEZ - LOPEZ - J. of Path. a Bact., 1944, [illegible].

80 - VOSS O. - Beitrag zur Hirnblutung an der Schädelblasis. Intrakranielle basele Blutungen. Dtsch. Z. Chir., 1938, 250, 727-735.

81 - WALTON J.N. - Subarachnoide Hemorrhage of Unusual Etiology. Neurology, 1953, 3, 517-543.

82 - WEINBERGER L.M., ADLER F.H. and GRANT F.C. - Primary pituitary adenoma and the syndrome of the cavernous sinus. A clinical and antomic study. Arch. Ophtalm., N.Y., 1940, 24, 1197-1235.

83 - WHITE J.C. et WARREN S. - Unusual size and extension of a pituitary adenoma case report of a chromophobe tumour with unusually extensive compression of the base, and rewiew of the literature on the patways of the extension of these tumors. J. Neurosurgery, 1965, 2, 126-139

84 - WOLFE et WEIGHT - Endocrin., 23, 2 000.

85 - WRIGHT R.L., OJEMANN R.G. et DREW J.H. - Hemorrhage into pituitary adenomata. Report of two cases with spontaneous recovery. Arch. Neurol. et Psychiat., 1965, 12, 326-331.

86 - ZAJEWLOSCHIN M.N. - Ein Bluterguss in der Hypophysis cerebri. Frankfurt. Z. Path., 1929, 37, 328-330.

87 - ZONDEK - Tumor of the pituitary induced with follicularhormone. Lancet, 1936, 777.

88 - ZONDEK - The Lancet, 1936, 776

89 - Hypophyseal tumor induced by oestrogens. Amer. Journ. Cancer, 1938, 4, 555.